

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, Sequence Search, EMBL, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 11, 5 November 2003 (2003-11-05) & JP 2003 192681 A (MITSUBISHI RAYON CO LTD), 9 July 2003 (2003-07-09) abstract</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2005

Date of mailing of the international search report

04.10.2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

not Available Copy

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010939

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WHEELER W J ET AL: "AN ASYMMETRIC SYNTHESIS OF DULOXETINE HYDROCHLORIDE, A MIXED UPTAKE INHIBITOR FOR SEROTONIN AND NOREPHINEPHRINE, AND ITS C-14 LABELED ISOTOPOMERS"</p> <p>JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, SUSSEX, GB, vol. 36, no. 3, 1995, pages 213-224, XP009019756</p> <p>ISSN: 0362-4803</p> <p>cited in the application</p> <p>Schema II</p>	1-4
A	<p>KAMAL A ET AL: "Chemoenzymatic synthesis of duloxetine and its enantiomer: lipase-catalyzed resolution of 3-hydroxy-3-(2-thienyl) propanenitrile"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 25, 16 June 2003 (2003-06-16), pages 4783-4787, XP004426893</p> <p>ISSN: 0040-4039</p> <p>cited in the application</p> <p>schema 1</p>	1-4
A	<p>LIU H ET AL: "CHEMO-ENZYMATIC SYNTHESIS OF THE ANTIDEPRESSANT DULOXETINE AND ITS ENANTIOMER"</p> <p>CHIRALITY, WILEY-LISS, NEW YORK, US, vol. 12, no. 1, 2000, pages 26-29, XP009000316</p> <p>ISSN: 0899-0042</p> <p>cited in the application</p> <p>experimentelle teil</p>	1-4
P,X	<p>DE 102 48 479 A (CONSORTIUM ELEKTROCHEM IND) 6 May 2004 (2004-05-06)</p> <p>examples 1,7,8</p>	1-4
P,A	<p>DE 102 48 480 A (CONSORTIUM ELEKTROCHEM IND) 6 May 2004 (2004-05-06)</p> <p>examples 1,2</p>	1-4
X	<p>HUMMEL W: "NEW ALCOHOL DEHYDROGENASES FOR THE SYNTHESIS OF CHIRAL COMPOUNDS"</p> <p>1997, ADVANCES IN BIOCHEMICAL ENGINEERING, BIOTECHNOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, PAGE(S) 145-184 , XP000677754</p> <p>ISSN: 0724-6145</p> <p>the whole document</p>	5,7-10, 22-25

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010939

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE EMBL 'Online! 14 February 2003 (2003-02-14), "Lactobacillus brevis radh gene for R-specific alcohol dehydrogenase" XP002339858 Database accession no. AJ544275 abstract	11-14, 16,20, 21,26
X	& DATABASE UniProt 1 June 2003 (2003-06-01), "R-specific alcohol dehydrogenase" XP002339859 Database accession no. Q84EX5 abstract	11-14, 16,20, 21,26
X	----- DATABASE EMBL 'Online! 9 August 2001 (2001-08-09), "Sequence 7 from patent US 6225099" XP002339860 Database accession no. AR148418 abstract	11-14, 16,20, 21,26
X	& DATABASE USPTO PROTEINS 'Online! 8 August 2001 (2001-08-08), "Sequence 8 from patent US 6225099" XP002339861 Database accession no. AAE68828 abstract	11-14, 16,20, 21,26
A	----- DATABASE GENESEQ 'Online! 31 August 2001 (2001-08-31), "DNA encoding Candida magnoliae carbonyl reductase" XP002339862 Database accession no. AAH27641 abstract	11-13, 15-21,26
A	& DATABASE GENESEQ 'Online! 31 August 2001 (2001-08-31), "Candida magnoliae carbonyl reductase" XP002339863 Database accession no. AAB97187 abstract	11-13, 15-21,26
P,A	----- ANGEWANDTE CHEMIE (INTERNATIONAL ED. IN ENGLISH), vol. 43, no. 7, 6 February 2004 (2004-02-06), pages 788-824, XP002339848 page 812, column 2, paragraph 2 - page 814, column 1 -----	5,7-10, 22-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/010939

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box III

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-4, 6

Non-enzymatic methods for producing 3-methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol.

2. Claims 5, 7-26

Enzymatic methods for producing 3-methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol, as well as enzymes for carrying out said methods, nucleic acid sequences that code for those enzymes, expression cassettes containing them, vectors and recombinant hosts.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010939

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2003192681	A	09-07-2003	NONE	
DE 10248479	A	06-05-2004	DE 10248479 A1	06-05-2004
DE 10248480	A	06-05-2004	DE 10248480 A1	06-05-2004

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010939

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D333/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, Sequence Search, EMBL, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 2003, Nr. 11, 5. November 2003 (2003-11-05) & JP 2003 192681 A (MITSUBISHI RAYON CO LTD), 9. Juli 2003 (2003-07-09) Zusammenfassung ----- -/--	1-4

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. September 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04. 10. 2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bakboord, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WHEELER W J ET AL: "AN ASYMMETRIC SYNTHESIS OF DULOXETINE HYDROCHLORIDE, A MIXED UPTAKE INHIBITOR FOR SEROTONIN AND NOREPHINEPHRINE, AND ITS C-14 LABELED ISOTOPOMERS"</p> <p>JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, SUSSEX, GB, Bd. 36, Nr. 3, 1995, Seiten 213-224, XP009019756</p> <p>ISSN: 0362-4803</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Schema II</p>	1-4
A	<p>KAMAL A ET AL: "Chemoenzymatic synthesis of duloxetine and its enantiomer: lipase-catalyzed resolution of 3-hydroxy-3-(2-thienyl) propanenitrile"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 44, Nr. 25, 16. Juni 2003 (2003-06-16), Seiten 4783-4787, XP004426893</p> <p>ISSN: 0040-4039</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>schema 1</p>	1-4
A	<p>LIU H ET AL: "CHEMO-ENZYMATIC SYNTHESIS OF THE ANTIDEPRESSANT DULOXETINE AND ITS ENANTIOMER"</p> <p>CHIRALITY, WILEY-LISS, NEW YORK, US, Bd. 12, Nr. 1, 2000, Seiten 26-29, XP009000316</p> <p>ISSN: 0899-0042</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>experimentelle teil</p>	1-4
P,X	<p>DE 102 48 479 A (CONSORTIUM ELEKTROCHEM IND) 6. Mai 2004 (2004-05-06)</p> <p>Beispiele 1,7,8</p>	1-4
P,A	<p>DE 102 48 480 A (CONSORTIUM ELEKTROCHEM IND) 6. Mai 2004 (2004-05-06)</p> <p>Beispiele 1,2</p>	1-4
X	<p>HUMMEL W: "NEW ALCOHOL DEHYDROGENASES FOR THE SYNTHESIS OF CHIRAL COMPOUNDS"</p> <p>1997, ADVANCES IN BIOCHEMICAL ENGINEERING, BIOTECHNOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, PAGE(S) 145-184 , XP000677754</p> <p>ISSN: 0724-6145</p> <p>das ganze Dokument</p>	5,7-10, 22-25

-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE EMBL 'Online! 14. Februar 2003 (2003-02-14), "Lactobacillus brevis radh gene for R-specific alcohol dehydrogenase" XP002339858 Database accession no. AJ544275 Zusammenfassung	11-14, 16,20, 21,26
X	& DATABASE UniProt 1. Juni 2003 (2003-06-01), "R-specific alcohol dehydrogenase" XP002339859 Database accession no. Q84EX5 Zusammenfassung	11-14, 16,20, 21,26
X	----- DATABASE EMBL 'Online! 9. August 2001 (2001-08-09), "Sequence 7 from patent US 6225099" XP002339860 Database accession no. AR148418 Zusammenfassung	11-14, 16,20, 21,26
X	& DATABASE USPTO PROTEINS 'Online! 8. August 2001 (2001-08-08), "Sequence 8 from patent US 6225099" XP002339861 Database accession no. AAE68828 Zusammenfassung	11-14, 16,20, 21,26
A	----- DATABASE GENESEQ 'Online! 31. August 2001 (2001-08-31), "DNA encoding Candida magnoliae carbonyl reductase" XP002339862 Database accession no. AAH27641 Zusammenfassung	11-13, 15-21,26
A	& DATABASE GENESEQ 'Online! 31. August 2001 (2001-08-31), "Candida magnoliae carbonyl reductase" XP002339863 Database accession no. AAB97187 Zusammenfassung	11-13, 15-21,26
P,A	----- ANGEWANDTE CHEMIE (INTERNATIONAL ED. IN ENGLISH), Bd. 43, Nr. 7, 6. Februar 2004 (2004-02-06), Seiten 788-824, XP002339848 Seite 812, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 814, Spalte 1 -----	5,7-10, 22-25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/010939

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-4, 6

Nicht-enzymatische Verfahren zur Herstellung von
3-methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol

2. Ansprüche: 5, 7-26

Enzymatische Verfahren zur Herstellung von
3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol, sowie Enzyme zur
Durchführung dieser Verfahren, für diese Enzyme kodierende
Nukleinsäuresequenzen, diese enthaltende
Expressionskassetten, Vektoren und rekombinante Wirte

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010939

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 2003192681	A	09-07-2003	KEINE	
DE 10248479	A	06-05-2004	DE 10248479 A1	06-05-2004
DE 10248480	A	06-05-2004	DE 10248480 A1	06-05-2004

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)